

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON INFECCIONES FÚNGICAS
NOSOCOMIALES CON TRATAMIENTOS DE CASPOFUNGINA DEL
HOSPITAL IV VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY, 2011-2012”**

**INFORME DE PRÁCTICAS PRE-PROFESIONALES
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTOR: Br. MAIRA LIZBETT CISNEROS RUIZ

ASESORA: M.Sc. CARMEN LUISA MARÍN TELLO

TRUJILLO – PERÚ

2013

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Ha sido un año lleno de esfuerzos y sacrificios, cerrada esta etapa, me queda agradecer principalmente a DIOS por permitirme llegar a esta instancia del camino, en donde me vuelvo toda una profesional. Po ser Mi amigo, mi Padre; a Él le agradezco todo lo que ahora tengo, una familia hermosa y unos amigos incondicionales.

A MIS PADRES:

A Gracia Ruiz E. y Adalberto Cisneros V. Los padres más maravillosos, los que me enseñaron que en esta vida todo se logra con esfuerzo, perseverancia y amor por las cosas que haces. A ustedes mi agradecimiento, respeto y admiración.

A MIS ABUELOS:

A mis abuelos que son las personas más lindas y cariñosas que uno puede tener, por su apoyo incondicional siempre, Gracias.

A MIS HERMANOS:

Por su paciencia y su apoyo incondicional.

A IVÁN:

Por estar allí siempre conmigo, por tu apoyo y ánimos en los momentos en que más los necesité. Gracias amor.

Maira Lizbett Cisneros Ruiz

AGRADECIMIENTO

A mi asesora, M.Sc. Carmen Luisa Marín Tello por su dedicación y paciencia, quien con sus enseñanzas, consejos y ayuda constante contribuyó a la elaboración de este informe de Prácticas Pre-Profesionales. Muchas gracias y que Dios la bendiga hoy y siempre.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Presentación

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO

En cumplimiento con las normas dispuestas en el reglamento de grados y títulos pre grado de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, someto a su consideración el informe de Prácticas pre Profesionales:

Supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con tratamientos de Caspofungina del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2011-2012

Expreso mi más sincero reconocimiento a todos nuestros docentes que han contribuido con sus enseñanzas y experiencias en mi formación profesional.

Trujillo, Julio del 2013

Cisneros Ruiz, Maira Lizbett

ÍNDICE

	Página
i. RESUMEN	i
ii. ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. MATERIAL Y MÉTODOS	08
III. RESULTADOS	18
IV. DISCUSIÓN.....	26
V. CONCLUSIONES.....	30
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
VII. ANEXOS	36

RESUMEN

Objetivo: Determinar La supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012. Material y métodos: El presente trabajo de investigación es un estudio retrospectivo- descriptivo de corte transversal. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con Infecciones fúngicas y sensibles a Caspofungina, cuyas historias clínicas fueron evaluadas y aprobadas por el Comité Farmacológico del Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el período 2011-2012. Se hizo uso del método de Kaplan Meier para determinar la supervivencia de dichos pacientes. Resultados: Se determinó la Tabla de Vida y la Curva de supervivencia mencionando que el intervalo de tiempo de administración de Caspofungina fue de un promedio de 10 días, el promedio de edad de pacientes fue de 60 años y la probabilidad de supervivencia fue mayor en el 2012 con un porcentaje del 75% dentro de los primeros 11 días correspondientes al uso en promedio de Caspofungina. La causa de muerte dentro de los primeros 11 días corresponde al mal estado del paciente que no puede soportar el tratamiento. Conclusiones: Se determinó el nivel de Supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobado por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012. PALABRAS CLAVE: Caspofungina, Kaplan Meier, Supervivencia.

ABSTRACT

Objective: To determine the survival of patients with nosocomial infections treated with caspofungin approved by the Pharmacological Committee IV Victor Lazarte Echegaray Hospital 2011-2012. Methods: The present research is a retrospective cross-sectional descriptive. We included patients aged 18 years or bread multi sensitive and resistant to caspofungin, whose records were evaluated and approved by the Pharmacological Committee Victor Lazarte Echegaray Hospital in 2011-2012. Use was made of Kaplan Meier method to determine survival of these patients. Results: We determined the life table and survival curve mentioning that the time interval caspofungin administration averaged 10 days, the average age of patients was 60 years and the probability of survival was greater in 2012 with a rate of 75% within the first 11 days on average for the use of caspofungin. The cause of death within the first 11 days corresponds to the poor condition of the patient who can not stand the treatment. Conclusions: We determined the probability of survival of patients with nosocomial infections treated with caspofungin approved by the Pharmacological Committee IV Victor Lazarte Echegaray Hospital, 2011-2012.

KEYWORDS: Caspofungin, Kaplan Meier Survival.

I. INTRODUCCIÓN

Por muchas razones, las infecciones fúngicas, invasoras o no, han aumentado en los últimos años en frecuencia y complejidad. Muchos enfermos, sobre todo los inmunodeprimidos y los que requieren cuidados especiales por su situación crítica, se han convertido en huéspedes predispuestos a este tipo de infecciones, consecuencia de inmunosupresión provocada, instrumentación diagnóstica, otros procedimientos médico-quirúrgicos, estancias prolongadas hospitalarias y uso previo de antibióticos. La morbimortalidad de estas infecciones se ha mantenido muy elevada en las últimas décadas, siendo la relacionada con la candidemia no inferior al 30% y la de la aspergilosis invasora superior al 50%. A ello se une la dificultad para un diagnóstico precoz y seguro de este tipo de infecciones ⁽¹⁾.

Las infecciones fúngicas pueden presentarse como superficiales, subcutáneas y sistémicas y mayoritariamente están causadas por hongos filamentosos, hongos dermatofitos y levaduras pertenecientes entre otros a los géneros *Candida spp*, *Cryptococcus* y *malassezia*. Algunos de ellos pertenecen a la flora normal y en condiciones de inmunidad competente del huésped, no producen infección alguna, Este concepto de patógeno oportunista contrasta con el de otros hongos, también patógenos, que requieren de los diversos tipos de queratina presentes en la piel y anexos para su supervivencia, como son los dermatofitos ^(2,3).

Las infecciones por *Candida spp*. tienen lugar especialmente en los enfermos muy graves internados en unidades de cuidados intensivos, en los pacientes neutropénicos, en los sujetos sometidos a procedimientos quirúrgicos y en los neonatos prematuros. Aunque diversos programas de vigilancia han aportado información sobre la epidemiología de la infección por *Candida spp*. en el mundo, las características

epidemiológicas para Latinoamérica se conocen muy poco. Un centro del nordeste de Brasil comunicó una incidencia aun mayor, de 3.9 casos por cada 1 000 internaciones, mientras que en una unidad de cuidados intensivos de Argentina, la cifra fue de 1.09 casos por cada 1 000 pacientes internados. Las causas de la mayor prevalencia en América latina no se conocen, pero podrían incluir los menores recursos en salud, la implementación más difícil de los programas de control de infecciones en los hospitales de los países en vías de desarrollo y la menor disponibilidad de personal de salud; sin embargo, añaden los expertos, se necesita mayor información para establecer conclusiones firmes al respecto ⁽³⁾.

La incidencia de Aspergilosis invasiva (AI) se estima en 2.6% a 6.9%; habitualmente corresponde a *Aspergillus fumigatus*. Los factores que aumentan considerablemente el riesgo de AI incluyen la neutropenia notoria y sostenida y la deficiencia de las células T, atribuible al tratamiento con corticoides en dosis elevadas, a la enfermedad de injerto versus huésped, a la reactivación del citomegalovirus en los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos y a la utilización de anticuerpos monoclonales y análogos de los nucleósidos. La mortalidad varía entre 42% y 77% según las series. Se dispone de muy poca información acerca de la AI para Latinoamérica ⁽³⁾.

Hasta la actualidad, pocos eran los antifúngicos disponibles, y la ayuda de otras medidas terapéuticas resultaba poco eficaz e insuficiente, pero en los últimos cinco años hemos comenzado a disponer de nuevos compuestos pertenecientes a familias clásicas de antifúngicos (itraconazol, voriconazol) y otros dirigidos hacia nuevas dianas (equinocandinas), de los cuales varios estudios bien diseñados y de difícil elaboración han comenzado a ser difundidos en la literatura médica especializada ⁽¹⁾.

Caspofungina es el primer representante de una nueva familia de antifúngicos denominados equinocandinas que se caracterizan por actuar en una diana fúngica, la pared del hongo, distinto de la del resto de los antifúngicos disponibles. Caspofungina es un lipopéptido cíclico semisintéticos con una cadena lateral N-acil que fue sintetizado a partir de un producto de fermentación de *Glarea lozoyensis*, un hongo aislado en las riberas del río Lozoya. Actúa inhibiendo la síntesis del 1,3- β -D-glucano, componente clave de la pared de la célula fúngica, lo que provoca inestabilidad osmótica e impide sus funciones de crecimiento y replicación. El 1,3- β -D-glucano no está presente en las células de los mamíferos, lo que explicaría la escasa toxicidad del fármaco sobre la célula humana ⁽⁸⁾.

El espectro antifúngico de las equinocandinas está circunscrito a *Candida spp* y *Aspergillus spp*. Las equinocandinas están aprobadas por la FDA para el tratamiento de pacientes con candidiasis invasiva, siendo la Caspofungina la única equinocandina aprobada como terapia de rescate en la aspergilosis invasiva en pacientes que no toleran o no responden a otros tratamientos ⁽⁴⁾.

Caspofungina es de uso exclusivo intravenoso. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (albumina) 97%. La fracción libre es reducida 3,5-7,5%. La farmacocinética de este fármaco presenta un modelo tricompartmental. Se distribuye ampliamente en tejidos principalmente hígado, bazo y pared intestinal. Sin embargo, la penetración en LCR es escasa. La metabolización es hepática mediante procesos de hidrólisis y acetilación. Se generan varios metabolitos sin actividad antifúngica. Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento a 35mg/día en pacientes diagnosticados de IH moderada (Child-Pugh >7). No hay datos en pacientes con IH grave ⁽⁴⁾.

La vida media de eliminación beta de la caspofungina oscila entre 9-11 h y la semivida gamma de 45 h. Presenta un aclaramiento 10-12 ml/min. Un 1,4% de la dosis se elimina sin cambios por orina. No es necesario ajustar la dosis en IR. Debido a que no es un fármaco dializable no requiere dosis adicional después de realizar la sesión de hemodiálisis. Respecto a sus reacciones adversas: es un fármaco muy seguro en la práctica clínica diaria. La incidencia general de efectos adversos es 13,8%, siendo los más frecuentes: molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea); flebitis y tromboflebitis; fiebre; escalofríos; exantema; prurito y cefalea. También son frecuentes la elevación de transaminasas, anemización, taquicardia y disnea que no obligan habitualmente a suspender el fármaco ⁽⁴⁾.

Su posología es como sigue: Perfusión intravenosa (IV) lenta (1h) previa reconstitución y dilución. En Adultos: dosis de carga inicial (día 1) 70 mg, seguida de 50 mg/día ⁽⁴⁾.

Caspofungina ha demostrado una eficacia comparable a la de anfotericina B y fluconazol en el tratamiento de pacientes, la mayor parte de ellos con SIDA, con candidiasis orofaríngea y esofágica. Más recientemente, Kartsonis et al ⁽⁵⁾, han demostrado que caspofungina es eficaz en el tratamiento de esofagitis candidiásica refractaria al tratamiento con fluconazol ⁽⁸⁾.

Caspofungina ha sido comparada con ABD (Anfotericina B desoxicolato) en el tratamiento de pacientes adultos, la mayor parte no neutropénicos, con candidemia mediante un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego ⁽⁶⁾. En este estudio se consiguió éxito terapéutico en el 73% de los pacientes tratados con caspofungina frente al 62% entre los tratados con anfotericina B (p = 0,08).

Estas cifras de curación aumentaban al 81 y 65%, respectivamente, si sólo se analizaban los pacientes que habían recibido al menos 5 días de tratamiento ($p = 0,03$). Como era de esperar, la toxicidad de caspofungina fue muy inferior a la de anfotericina B, y fue necesario suspender la medicación en el 23% de los tratados con anfotericina frente a sólo el 3% de los que recibieron caspofungina ⁽⁸⁾.

La experiencia existente con caspofungina en el tratamiento de pacientes con aspergilosis invasiva se concreta en los pacientes con aspergilosis “refractaria” al tratamiento antifúngico convencional (generalmente anfotericina B) o que desarrollaron toxicidad grave con el mismo. En esos pacientes seleccionados, Maertens et al ⁽⁷⁾, han demostrado que caspofungina era capaz de producir una respuesta favorable (completa o parcial) en el 45% de los 90 pacientes tratados ⁽⁸⁾.

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en la que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de este método de análisis se utilizaba como evento la muerte de un paciente. En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años es a menudo expresada como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico ^{(9,10,}

11).

Hoy en día el análisis de la supervivencia, ya sea clínica o de investigación experimental, es una herramienta muy útil, con numerosas aplicaciones en la medicina actual porque permite evaluaciones efectivas y éticas de distintas modalidades terapéuticas. Además porque permite predecir en que instante pueden ocurrir determinados sucesos y que factores influyen en ello ^(9, 10, 11,12).

Al respecto existen estudios sobre el tiempo de supervivencia, como el de Gramatges, A, donde se abordan temas relacionados con los diferentes métodos que facilitan la estimación de las probabilidades de supervivencia para uno o más grupos de individuos, con la ejemplificación del cálculo de las probabilidades para el método de Kaplan-Meier ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

De allí el interés investigador por determinar la supervivencia de aquellos pacientes cuya última terapia de elección es en este caso caspofungina ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En nuestra función de investigadores, en numerosas situaciones se desea conocer el tiempo de ocurrencia de un evento específico de interés, ya sea éste beneficioso (curación, alta hospitalaria), perjudicial (muerte, rechazo del trasplante) o incluso indiferente (cambio de tratamiento). Al realizar este informe se está aportando en dar evidencia de cuan viable es el uso de este medicamento y si es que su uso es el apropiado en el tiempo establecido para cada paciente y de esta manera aportar de información necesaria sobre la realidad de sus pacientes y sus tratamientos con el medicamento en mención, determinando la probabilidad que tiene un paciente de sobrevivir ante el tratamiento con caspofungina en un intervalo de tiempo.

1. PROBLEMA

¿Cuál es la supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012?

2. HIPÓTESIS

- Implícita

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General:

- Determinar la supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012.

3.2. Objetivos Específicos:

- Elaborar y describir las tablas de vida en los años 2011 y 2012 en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray.
- Elaborar y describir las curvas de supervivencia en los años 2011 y 2012 para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray.
- Relacionar el tiempo de supervivencia, con el diagnóstico de los pacientes que recibieron caspofungina del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray durante los años 2011 y 2012.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. MATERIAL:

1.1. Lugar de estudio:

Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud - Red Asistencial La Libertad

2. MUESTRA:

- Historias Clínicas de 35 pacientes entre hombres y mujeres, mayores de 18 años, del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud – Red Asistencial La Libertad, que padecieron de infecciones fúngicas nosocomiales causadas por *Candida spp* que fueron tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico entre los años 2011 – 2012.

3. MÉTODOS:

3.1. Tipo y Diseño de Investigación:

El presente trabajo de investigación es un estudio retrospectivo-descriptivo de corte transversal.

3.2. Probabilidades de supervivencia

De un conjunto de tiempos de supervivencia (incluyendo los censurados) de una muestra de individuos, se estimó la proporción de la población que sobrevivirá un intervalo de tiempo bajo las mismas condiciones. El método produjo una tabla o un gráfico, los cuales se nombran: tabla de vida y curva de supervivencia o de Kaplan-Meier, respectivamente (13,15,16).

3.2.1. El método de Kaplan-Meier

Conocido también como del “límite del producto”. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. La validez de este método descansa en dos suposiciones: Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan. El período de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta y no está restringido a pequeños grupos de sujetos. Su procesamiento se puede hacer con la ayuda de paquetes estadísticos como el SPSS 21.0 (16, 18).

La metodología de Kaplan-Meier puede ser usada para estimar la probabilidad de supervivencia por encima de un período de tiempo dado. Este método proporciona un estimador de estar libre del evento en el tiempo t ^(16,18).

3.2.2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier

La probabilidad de sobrevivir en un período de tiempo se calculó considerando pequeñas particiones de este tiempo. A la probabilidad la llamamos a partir de ahora p . La probabilidad p fue 1 en el caso de no haber ocurrido ningún evento. Si p_k fue la probabilidad de sobrevivir el k -ésimo de la unidad de medida de tiempo, r_k es el número de sujetos aún en riesgo (es decir, aún están en seguimiento) inmediatamente antes del k -ésimo de la misma unidad de medida de tiempo y f_k fue el número de observaciones fracasadas en la unidad de medida de tiempo de k , entonces se obtuvo ^(13, 18):

$$p_k = p_{k-1} \cdot (r_k - f_k) / r_k$$

Los cálculos de la curva de supervivencia se ilustraron en un pequeño conjunto de datos hipotéticos sobre la supervivencia de un grupo de sujetos a los que se les aprecia la variable de estudio. Se analizó un período de tiempo de dos años desde enero de 2011 a diciembre de 2012. Se determinó en ese tiempo el número de sujetos de estudio con la variable correspondiente ⁽¹⁸⁾.

Los tiempos de supervivencia (en días) de los sujetos fueron determinados, las observaciones que están marcadas con 0 son las observaciones censuradas, ya que los pacientes salieron de la investigación por causas ajenas a ésta (pérdida del seguimiento, muerte otra causa, ser excluido y no ocurre el evento en el periodo de observación) y el resto de las observaciones corresponde a sujetos que presentaron el evento (muerte) ⁽¹⁸⁾.

La mediana de supervivencia se obtiene a partir de la curva de Kaplan-Meier, el tiempo en el cual la curva cambia de una probabilidad de supervivencia mayor de 0,5 a una menor de 0,5. En caso de que la curva estimada sea horizontal en el nivel 0,5, como no se puede tomar un único número como estimador de la mediana, el punto medio del intervalo de tiempo sobre el cual la curva es 0,5 es un valor razonable. El uso de la estimación de Kaplan-Meier para estimar la mediana de supervivencia asegura que se hace un uso correcto de las observaciones censuradas en los cálculos, y esto es muy importante. Los datos censurados pueden complicar los cálculos de la mediana del tiempo de supervivencia y, como resultado, se pueden definir una serie de estimaciones. Si la estimación de la probabilidad de supervivencia siempre excede de 0,5, entonces no puede estimarse la mediana. Podemos establecer que la mediana excede el valor del tiempo de supervivencia de la observación mayor ⁽¹⁸⁾.

La curva de supervivencia es dibujada como una "función escalonada": la proporción de supervivencia permanece constante entre eventos. Es incorrecto juntar los puntos calculados por líneas inclinadas. Los tiempos censurados son algunas veces indicados por marcas sobre la curva de supervivencia, los cuales nos facilitan la búsqueda de los tiempos de supervivencia de los sujetos a los cuales no les ha ocurrido el evento ^(13, 18).

Se calcula los intervalos de confianza para la proporción de supervivencia. Si no hay valores censurados se podrá usar métodos estándares para deducir un intervalo de confianza para la proporción, pero de no ser el caso se necesitará una modificación para admitir a los censurados. El error estándar de la proporción de supervivencia se calcula utilizando la fórmula: $SE(p_k) = p_k \cdot [(1 - p_k) / r_k]$ donde p_k es la proporción de supervivencia en el tiempo k ⁽¹⁸⁾.

3.3. UNIVERSO MUESTRAL

Conformado por las Historias Clínicas de todos los pacientes hospitalizados que tienen la aprobación del empleo de medicamentos supervisados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2011 - 2012.

3.3.1. Criterios de Inclusión:

Historias Clínicas de pacientes mayores de 18 años que han presentado infecciones por *Candida spp.* y en los que se ha utilizado caspofungina endovenoso con aprobación del Comité Farmacológico, desde el 2011 hasta el 2012 ⁽⁸⁾. Además de ser pacientes que hayan recibido dosis de ataque de 70 mg de Caspofungina y su correspondiente dosis de mantenimiento de 50 mg.

3.3.2. Definiciones Operacionales:

- **Petitorio Farmacológico:** Es un instrumento técnico que contiene los medicamentos considerados indispensables, eficaces y seguros para atender las necesidades de los asegurados y derechohabientes ⁽²¹⁾.
- **Comité Farmacológico:** El Comité Farmacoterapéutico o Comité Farmacológico, es el organismo técnico de carácter asesor y ejecutivo, dedicado a mejorar el manejo y uso racional de los medicamentos. Sus funciones son la selección de medicamento, uso racional de medicamentos, buenas prácticas de prescripción, desarrollo de estrategias educativas y apoya acciones de farmacovigilancia.
- **Fecha inicial:** fecha de inicio del tratamiento ⁽¹⁸⁾.
- **Fecha final:** fecha correspondiente a la última información que se tiene del caso ⁽¹⁸⁾.

- **Seguimiento:** es la observación de los individuos de un grupo a partir de la fecha inicial, para conocer su estado vital (vivo, fallecido o desconocido) ⁽¹⁸⁾.
- **Período de seguimiento:** el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio y la fecha de corte del estudio ⁽¹⁸⁾.
- **Fecha de corte del estudio:** fecha fijada por el investigador para el término del seguimiento de los pacientes ⁽¹⁸⁾.
- **Tiempo de supervivencia:** es el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la fecha de última noticia ⁽¹⁸⁾.
- **Supervivencia:** Es la medición de la ocurrencia del evento de interés; depende del tiempo de duración hasta que ocurra el evento, donde el evento de interés es la muerte ⁽¹⁸⁾.
- **Análisis de Supervivencia:** Es una serie de procedimientos y técnicas estadísticas para analizar datos en los cuales la variable de interés representa el tiempo de duración de un evento ⁽¹⁸⁾.
- **Tabla de vida:** Es la presentación tabular del progreso del seguimiento durante el tiempo, para medir la mortalidad y supervivencia. Para ello se debe dividir el total del tiempo de seguimiento en intervalos consecutivos de tiempo, luego de lo cual se debe calcular la probabilidad de fallar y luego la probabilidad de sobrevivir para cada uno de los intervalos ⁽¹⁸⁾.
- **Curva de supervivencia:** Es la representación gráfica de la probabilidad de sobrevivir respectivamente a su tiempo t durante el seguimiento ⁽¹⁸⁾.

- **APACHE II** (*Acute Physiological Chronic Health Evaluation*): es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, uno de varios sistemas de puntuación (scoring) usado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Este es aplicado dentro de las 24 horas de admisión del paciente a una UCI: un valor entero de 0 a 71 es calculado basado en varias medidas; A mayores scores o puntuación, le corresponden enfermedades más severas y un mayor riesgo de muerte.

- **Evento:** Está definido por la muerte del paciente.

- **Censurado:** Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completar el período de observación se habla de paciente “censurado”. Existen 3 motivos por los que pueden aparecer las censuras:
 - El paciente decide no participar más en el estudio y lo abandona.
 - El paciente se pierde y no hay información.
 - El estudio termina antes de aparecer el evento.

3.3.3. Variables clínicas y de laboratorio:

Se registró en tablas los datos biodemográficos de los pacientes, antecedentes mórbidos, cirugías experimentadas en los últimos 12 meses, fecha de inicio de utilización de caspofungina, datos microbiológicos, antibiograma. También se evaluó con la puntuación APACHE II (*Acute Physiological Chronic Health Evaluation*) al momento de inicio con caspofungina y la presencia de hemodiálisis o *shock* al comienzo del tratamiento. Asimismo, se registró si durante el uso de caspofungina se utilizan otros compuestos con actividad sinérgica contra este tipo de hongos, tales como anfotericina B y aditiva con el voriconazol ⁽⁸⁾.

Los sitios de infección se catalogaron como bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica (VM) o no asociada a VM, colección o infección del sitio quirúrgico, infección urinaria asociada a catéter urinario o como infección múltiple ⁽⁸⁾.

3.3.4. Compuesto y dosis:

Caspofungina pertenece al grupo de Medicamentos que Requieren Supervisión para ser utilizado. Es un medicamento de uso exclusivamente intrahospitalario, que necesita el sustento de guías clínicas y autorización del Comité Farmacológico para el empleo en pacientes del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud-Red Asistencial de La Libertad, el cual se encarga de evaluar las historias clínicas y establecer si es realmente necesario el uso de dicho medicamento; según los cultivos, antibiogramas que posea el paciente ⁽²¹⁾.

Todos los pacientes han sido tratados con caspofungina, que se encontraba disponible en frascos de polvo liofilizado equivalentes a 50 y 70 mg de caspofungina acetato. Los pacientes fueron tratados con rangos de dosis: En Adultos: dosis de carga inicial (día 1) 70 mg, seguida de 50 mg/día⁽⁴⁾. Duración del tratamiento según respuesta. En Candidiasis invasora: tras mejoría de síntomas y cultivo -, cambiar a antifúngico oral, mínimo 14 días tras último cultivo +. *Aspergilosis* invasora: continuar mínimo 7 días tras desaparición de síntomas⁽⁴⁾.

3.3.5. Análisis estadístico:

En el caso del análisis de supervivencia y para el siguiente trabajo se empleó uno de los ampliamente utilizados, SPSS 21.0. Este sistema tiene implementado la opción de diferentes métodos para el cálculo de los estimadores de la probabilidad de supervivencia, uno de ellos es el Kaplan-Meier, cuyo método fue el requerido para este estudio⁽¹⁸⁾.

III. RESULTADOS

TABLA 01: Tabla de vida para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray durante el año 2011.

Tiempo de supervivencia en días	Nº de Orden	Orden de las observaciones no censurados R	Proporción de pacientes que sobrevive en cada intervalo $n-r/(n-r)+1$	Probabilidad Acumulada
2	1	1	0.9230769	0.9230769
2	2	2	0.9166667	0.846153856
3	3	3	0.9090909	0.76923077
3	4	4	0.9	0.692307693
10*	5			
10*	6			
11	7	7	0.8571428	0.593406555
11*	8			
12	9	9	0.8	0.474725244
12	10	10	0.75	0.356043933
14	11	11	0.667	0.237481303
14*	12			
20	13	13	0	0

Fuente: Anexo N° 06

TABLA 02: Tabla de vida para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, durante el año 2012.

Tiempo de supervivencia en días	Nº de Orden	Orden de las observaciones no censurados R	Proporción de pacientes que sobrevive en cada intervalo $n-r/(n-r)+1$	Probabilidad Acumulada
2	1	1	0.954545455	0.954545455
3	2	2	0.952380952	0.90909091
5	3	3	0.95	0.86363636
5*	4			
7*	5			
8	6	6	0.94117647	0.81283422
8*	7			
8*	8			
8*	9			
9*	10			
11	11	11	0.916666667	0.74509804
11*	12			
14*	13			
14*	14			
14*	15			
14*	16			
15*	17			
15*	18			
16	19	19	0.75	0.55882353
16*	20			
16*	21			
17*	22			

Fuente: Anexo N° 06

TABLA 03: Tabla de Supervivencia para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2011

Tabla de supervivencia						
Caspofungina	Tiempo (días)	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		N° de eventos acumulados	N° de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	2	MUERTE			1	12
2	2	MUERTE	,846	,100	2	11
3	3	MUERTE			3	10
4	3	MUERTE	,692	,128	4	9
5	10	CENSURADO			4	8
6	10	CENSURADO			4	7
7	11	MUERTE	,593	,143	5	6
8	11	CENSURADO			5	5
9	12	MUERTE			6	4
10	12	MUERTE	,356	,156	7	3
11	14	MUERTE	,237	,142	8	2
12	14	CENSURADO			8	1
13	20	MUERTE	0,000	0,000	9	0

Fuente: Paquete estadístico SPSS 21.0

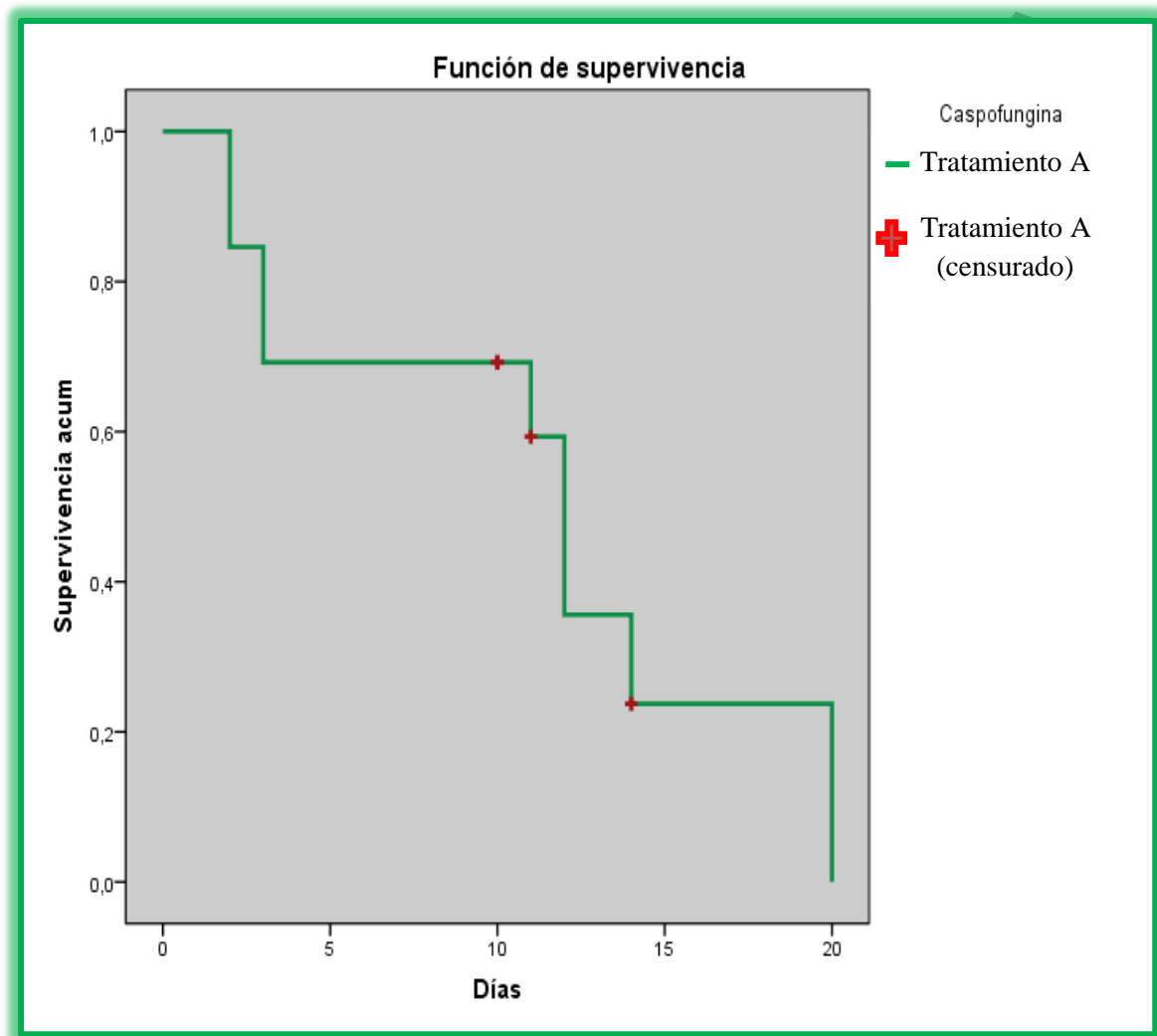
TABLA 04: Tabla de Supervivencia para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2012.

Tabla de supervivencia						
Caspofungina	Tiempo (días)	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		N° de eventos acumulados	N° de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	2	MUERTE	,955	,044	1	21
2	3	MUERTE	,909	,061	2	20
3	5	MUERTE	,864	,073	3	19
4	5	CENSURADO			3	18
5	7	CENSURADO			3	17
6	8	MUERTE	,813	,085	4	16
7	8	CENSURADO			4	15
8	8	CENSURADO			4	14
9	8	CENSURADO			4	13
10	9	CENSURADO			4	12
11	11	MUERTE	,745	,101	5	11
12	11	CENSURADO			5	10
13	14	CENSURADO			5	9
14	14	CENSURADO			5	8

15	14	CENSURADO			5	7
16	14	CENSURADO			5	6
17	15	CENSURADO			5	5
18	15	CENSURADO			5	4
19	16	MUERTE	,559	,178	6	3
20	16	CENSURADO			6	2
21	16	CENSURADO			6	1
22	17	CENSURADO			6	0

Fuente: Paquete estadístico SPSS 21.0

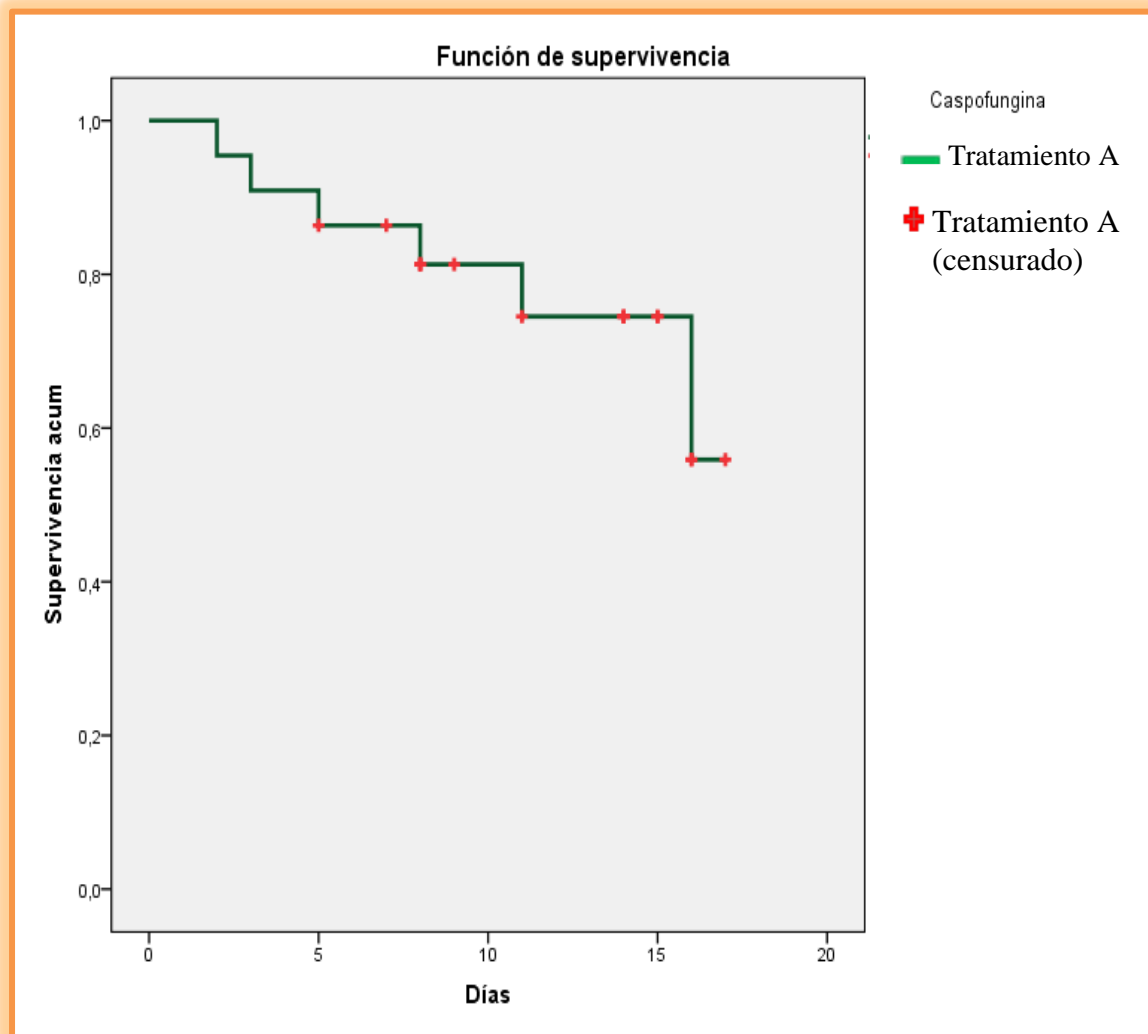
GRÁFICO 01. Curva de Supervivencia de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2011



Leyenda: *Tratamiento A: Tratamiento con Caspofungina

Fuente: Paquete estadístico SPSS 21.0

GRÁFICO 02. Curva de Supervivencia pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2012



Leyenda: *Tratamiento A: Tratamiento con Caspofungina

Fuente: Paquete estadístico SPSS 21.0

TABLA 05: Diagnósticos de fondo, el tiempo de uso del medicamento y la presencia del evento (muerte) en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2011.

PACIENTE	EDAD	DIAGNÓSTICO	DÍAS DE TRATAMIENTO	EVENTO
7	25	Septicemia no específica	2	MUERTE
13	76	Septicemia no específica	2	MUERTE
28	62	Linfoma no Hodgkin	3	MUERTE
34	48	Leucemia linfoblástica	3	MUERTE
14	61	Leucemia linfoblástica aguda	10	
26	52	Leucemia mieloide	10	
12	53	Insuficiencia respiratoria	11	
16	27	Insuficiencia respiratoria	11	MUERTE
18	84	Septicemia no específica	12	MUERTE
31	79	Mieloma múltiple	12	MUERTE
8	51	Insuficiencia respiratoria	14	MUERTE
21	47	Lupus eritematoso	14	
4	86	Neumonía bacteriana	20	MUERTE

Fuente: Anexo 05

TABLA 06: Diagnósticos de fondo, el tiempo de uso del medicamento y la presencia del evento (muerte) en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobado por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2012

PACIENTE	EDAD	DIAGNÓSTICO	DIAS DE TRATAMIENTO	EVENTO
9	25	Insuficiencia respiratoria aguda	2	MUERTE
35	39	Septicemia	3	MUERTE
10	49	Leucemia linfoblástica aguda	5	
17	46	Pancreatitis aguda	5	MUERTE
11	85	Septicemia	7	
3	42	Candidiasis	8	
20	89	Infección de vías urinarias	8	
24	38	Enfermedad por VIH	8	
25	32	Insuficiencia renal	8	MUERTE
6	39	Apendicitis aguda	9	
19	96	Infección de vías urinarias	11	MUERTE
32	92	Neumonía bacteriana	11	
1	56	Insuficiencia respiratoria aguda	14	
22	67	Bronconeumonía	14	
23	84	Candidiasis	14	
27	77	Infección de vías urinarias	14	
29	80	Insuficiencia respiratoria aguda	15	
33	54	Infección de vías urinarias	15	
5	77	Septicemia	16	MUERTE
15	82	Septicemia	16	
30	63	Tumor maligno	16	
2	63	Insuficiencia respiratoria aguda	17	

Fuente: Anexo 05

IV. DISCUSIÓN

En la metodología estadística básica se señalaba la existencia de pruebas paramétricas y no paramétricas. El método de análisis de supervivencia empleado es el método de Kaplan-Meier cuyas características son: número pequeño de observaciones; observaciones censuradas por causas diferentes al evento e intervalos irregulares. En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas. Las Paramétricas: (las más frecuentes), Distribución Exponencial; Distribución de Weibull; Distribución Log normal y las No paramétricas: Kaplan-Meier; Log Rank y la Regresión de Cox. Pero los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de supervivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier. El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. Además de ser un procedimiento que da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos. El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando la muestra es menor o mayor de 30 y se conocen los tiempos individuales de los censurados y no censurados; esto se relaciona con el número de historias clínicas que se evaluaron para la estimación del tiempo de supervivencia a 20 días ^(18,21,23).

En la TABLA 01 y TABLA 02; Se estima la probabilidad de sobrevivir un cierto periodo de tiempo, desde el principio del estudio. En la columna 4 se calcula la probabilidad de supervivencia para cada tiempo; mientras que en la columna 5 se calcula el estimador de la proporción acumulativa que sobrevive al período de tratamiento. Esta columna viene dada por el producto de la probabilidad acumulativa de sobrevivir hasta el período de tiempo anterior a un tiempo t , multiplicado por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo.

Durante el año 2011 la probabilidad acumulativa de sobrevivir un período de 11 días era del 59% mientras que para el año 2012 la probabilidad acumulativa de sobrevivir también un período de 11 días era del 75%. Lo que conlleva a inferir que la probabilidad acumulativa de sobrevivir mejora para el año 2012 debido a mejoras en la utilización de éste medicamento.

En las TABLA 03 y TABLA 04; se describen las tablas de supervivencia. Para el año 2011 se estima que para un período de 12 días de tratamiento un 36% de los pacientes tienen la probabilidad de sobrevivir a éste; mientras que para el año 2012 se estima que para un período de 16 días de tratamiento un 56% de los pacientes tienen la probabilidad de sobrevivir a éste. Aquí también se describe que para el año 2012 los porcentajes de supervivencia están en aumento.

En los GRÁFICOS 01 y 02 se muestran las curvas de supervivencia de los pacientes que padecieron de infecciones fúngicas nosocomiales causadas por *Cándida spp.* y que fueron tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray durante el período 2011-2012. Esta curva viene dada por la supervivencia acumulada y el tiempo de la misma en días.

La curva de supervivencia permite determinar gráficamente el valor de la mediana, cuya proyección se da a partir de la proporción acumulada 0,5 (50 %); para el año 2011 la mediana corresponde a 12 días en los que hay la probabilidad de que el 36% de los pacientes sobrevivan a este período de tiempo. Para el año 2012 ocurre algo interesante pues no hay reflejo de mediana pues el último valor es de 0.55 y el valor que toma la mediana es de 0.5 o menor a este valor. Esto se debe a la disminución de pacientes que sufren el evento y por tanto la mediana no es posible de medir.

En las TABLAS 05 Y 06; se presentan datos comórbidos como la edad y el diagnóstico de cada paciente que sufre el evento dentro del tiempo de uso del medicamento, en este caso Caspofungina. Con respecto a la edad en que los pacientes sufren el evento se observa que para el año 2011 hubo 5 pacientes que estaban dentro de la categoría de Adulto mayor y pues las condiciones en las que se encuentran son aún más complicadas. Mientras que para el año 2012 sólo 2 pacientes eran adultos mayores y la mayoría adultos y jóvenes; con respecto a esto hay un estudio de morbimortalidad realizado en el servicio de cuidados intensivos de un hospital general Cayetano Heredia de Perú, en el que se menciona: que la edad avanzada se asocia con un aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y deterioro funcional, como resultado, la tasa de hospitalizaciones por descompensación de procesos crónicos y enfermedad aguda entre las personas de edad mayor es más alta. Del mismo modo, la demanda de servicios de cuidados críticos y de la admisión a las unidades de cuidados intensivos (UCI) se ven incrementadas. Asimismo un estudio realizado en Estados Unidos el 55% de todas las camas UCI son ocupados por los pacientes de edad ≥ 65 años y se estima que el 14% de pacientes ≥ 85 años de edad fallecen en la UCI; reportaron que la proporción de adultos mayores admitidos a UCI en el Hospital Universitario de Pittsburg fue similar que el grupo de jóvenes. En relación a mortalidad, se podría suponer que los pacientes mayores ingresados en la UCI tendrían un peor pronóstico que los jóvenes; sin embargo, el pronóstico de estos pacientes está más relacionado con la severidad de la enfermedad aguda que con la edad ⁽²²⁾. Por lo mismo se relaciona que en pacientes jóvenes y adultos, en los que se presenta el evento, no tengan la posibilidad de sobrevivir al tratamiento.

Para la TABLA 05, correspondiente al año 2011, son el diagnóstico de Septicemia y el de Insuficiencia respiratoria los más comunes en la mayoría de los pacientes que sufrieron el evento (muerte). Mientras que en la TABLA 06 el diagnóstico que presenta el evento y que “prevalece” sigue siendo Septicemia, seguida de un caso de Insuficiencia respiratoria y las demás enfermedades como pancreatitis, infección de vías urinarias e insuficiencia renal; las cuales siguen siendo un factor de riesgo. Éstos pacientes tienen como diagnóstico de fondo dicha enfermedad y con el paso de los días se infectan intrahospitalariamente con *Candida*. Este tipo de pacientes recibe la terapia para antifúngicos según el esquema Fluconazol 800 mg dosis de carga y posteriormente 400 mg/día dosis ponderal de 12mg/kg de carga y 6mg/kg de mantenimiento. Cuando el paciente no responde a éste se realiza una evaluación por el comité farmacológico y en el caso de ser necesario indican Caspofungina 70 mg dosis de carga, continuar 50 mg/día en un lapso de 14 días en total.

En un consenso sobre las pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales en la que los pacientes con peritonitis terciaria pueden recibir cualquiera de las pautas mencionadas asociada a un antibiótico activo frente a cocos grampositivos resistentes a los betalactámicos, como un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid, solos o junto con un antifúngico activo frente a las especies de *Candida* más frecuentes. Si la situación clínica del paciente es estable, el antifúngico de elección es el fluconazol. En los pacientes con criterios de sepsis grave o “shock” séptico debe considerarse la indicación de caspofungina ⁽²⁵⁾.

Otro de los estudios denominado Estudio de Utilización de Caspofungina en un Hospital General, los resultados presentados son no favorables con el uso de este medicamento, la mayoría de pacientes fallecía en un determinado tiempo, por lo que concluye que su elevado costo y efectividad obligan a protocolizar su utilización ⁽²⁶⁾.

A pesar del alto número de variables implicadas en la valoración diagnóstica y terapéutica de estos procesos, el parámetro de mayor utilidad es la identificación del tipo específico de alteración de los mecanismos de defensa que presenta el paciente inmunodeprimido, ya que cada uno de ellos condiciona una mayor susceptibilidad para el desarrollo de infecciones por gérmenes diferentes. En el paciente inmunocomprometido pueden coexistir varias alteraciones de los mecanismos defensivos predisponentes a la infección, y esto depende en gran medida de la naturaleza de la enfermedad de base, el momento evolutivo del proceso, los tratamientos empleados, así como la presencia de catéteres venosos centrales, la realización de procedimientos diagnósticos invasivos y el empleo de nutrición parenteral.

En la revista Sepsis: definiciones y fisiopatología menciona en uno de sus apartados que en autopsias realizadas en pacientes que fallecen de sepsis se descubrió una marcada y progresiva apoptosis que disminuye el número de células del sistema inmunitario, tales como los linfocitos B, T CD4 y células dendríticas, mientras que los linfocitos CD8, las células asesinas naturales y los macrófagos no disminuyen. La magnitud de la apoptosis de los linfocitos durante la sepsis puede apreciarse examinando el conteo de linfocitos circulante en estos pacientes.

La pérdida de linfocitos B, TCD4 y células dendríticas disminuye la producción de anticuerpos, activación de macrófagos y la presentación de antígenos respectivamente.

Además menciona que la sepsis postoperatoria está asociada con una alteración inmediata en la producción de citoquinas inflamatorias y antiinflamatorias por los monocitos y la sobrevivencia de algunos pacientes está en correlación con la recuperación de la respuesta inflamatoria. Estos autores concluyen que la inmunosupresión es una respuesta primaria más que compensadora durante la sepsis. Otros postulan que durante la sepsis hay una respuesta secuencial, al inicio de marcada inflamación seguida de inmunosupresión ⁽²⁹⁾.

V. CONCLUSIONES

En la presente investigación de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el comité farmacológico del hospital IV Víctor Lazarte Echegaray:

- Se elaboraron y describieron las tablas de vida en los años 2011 y 2012 en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales y se evidenció que hay una mayor probabilidad acumulada de sobrevivir a los 16 días de tratamiento en el año 2012, mientras que para el año 2011 es hasta de 11 días de tratamiento.
- Se elaboraron y describieron las curvas de supervivencia en los años 2011 y 2012 para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales y se evidenció que hay una mayor proporción acumulada de un 75% para el año 2012, mientras que para el año 2011 es de un 59%.
- Se relacionó el tiempo de supervivencia, con el diagnóstico de los pacientes y se encontró que caspofungina, al ser utilizado como un medicamento de rescate, podría ayudar a que los pacientes respondan favorablemente.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jarque I., Salavert M., Poveda J.L., E. Ferrer. Guía del Hospital Universitario La Fe para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones fúngicas en los enfermos inmunodeprimidos o que requieren cuidados especiales. Rev. Esp. Quimioterap, [revista en Internet] 2004 Septiembre. [Acceso 16 de Julio del 2013]; Vol.17 (Nº4): 357-389. Disponible en: <http://www.dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1065593&orden=31394&info=link>
2. Carrillo AJ. - Muñoz, Brió S., Cárdenas CD. Infecciones fúngicas superficiales por levaduras y sertaconazol. Rev. Dermatol. Perú [revista en Internet] 2002. [acceso 15 de Julio del 2013]; 12 (3): 198-210. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v12_n3/infecciones.htm
3. Nucci M, Queiroz-Telles F, Colombo A y colaboradores. Epidemiología de las Infecciones Fúngicas Oportunistas en América Latina. Clinical Infectious Diseases [revista en Internet] Septiembre 2010 [acceso 15 de Julio del 2013]; 51(5):561-570. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb585.htm>

4. Guzmán E. Caspofungina en el tratamiento de la aspergilosis unidad administrativa especial Comisión de regulación en salud Uae – cres Bogotá D.C. [revista en Internet] Noviembre 2011 [acceso 15 de Julio del 2013]; Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co%2Fsalud%2FPOS%2FDocuments%2FCRES%2FActualizacion%2520POS%25202011%2FINFORME%2520CASPOFUNGINA.pdf&ei=WdnoUd>.
5. Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, Hicks PS, Ryan D, Sable CA. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 183-7.
6. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347: 2020-9.
7. Maertens J. Caspofungin as salvage therapy of invasive aspergillosis. Resumen M-868. En program and abstracts of the 42th ICAAC Congress. San Diego, 2002.
8. Lumbreras C., Lizasoain M. y Aguado J. M. Antifúngicos de uso sistémico Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. España. [revista en Internet] 2003 [acceso 15 de Julio del 2013]; 21(7):366-80. Disponible en: http://www.elsevier.es%2Fctl_servlet%3F_f%3D7016%26articuloid%.

9. Salvatierra R. Costo de la infección nosocomial en nueve países de América Latina. [monografía en Internet] Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2003. [acceso 16 de Julio de 2013]. Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/eer-amr-costo-infecc-hospital.pdf>
10. Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. Rev. Chilena de Cirugía. [revista en Internet]. 2007 febrero [acceso 16 de Julio de 2013]; 59(1): 75-83. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v59n1/art13.pdf>
11. Armesto D. Análisis de Supervivencia. Rev Electron Biomed. [revista en Internet]. 2011 agosto [acceso 16 de Julio de 2013]; 1(2): 53-58. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n2/armesto.pdf>
12. Pita S. Análisis de Supervivencia. Cad Aten Primaria. [revista en Internet]. 2001 abril [acceso 16 de Julio de 2013]; 1(2): 130-135. Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/supervivencia/analisis_supervivencia2.pdf
13. Gramatges, A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [revista en Internet]. 2002 junio [acceso 16 de Julio de 2013]; 18(2). Disponible en: bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_2_02/hih04202.htm

14. Lange J, Reyes M, Sosa L, Ojeda J. Utilidad del Score APACHE II en Terapia Intensiva. Crit Care Med. [revista en Internet]. 2006 [acceso 16 de Julio de 2013]; 50(1). Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt2006/03-Medicas/2006-M-050.pdf>
15. Rebas P. Conceptos básicos de Supervivencia. Corporación Sanitaria Parc Taulí. Barcelona, España [Artículo en Internet].2005 [acceso 18 de Julio del 2013]. Disponible en: www.aecirujanos.es/revisiones_cirugia/2005/Octubre2_2005.pdf
16. Canela M, Monge E. Cómo hacer “paso a paso” un Análisis de Supervivencia con SPSS para Windows. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [Artículo en Internet]. 2006 [acceso 18 de Julio del 2013]. Disponible en: www.fabis.org/html/archivos/docuweb/SuperviKM_1r.pdf
17. Poma J. Morbimortalidad de pacientes mayores de 60 años en el servicio de cuidados intensivos de un hospital general. Rev Med Hered. [Artículo en Internet]. 2012; 23:16-22. [acceso 18 de Julio del 2013]. Disponible en: www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v23n1/v23n1ao3.pdf.
18. EsSalud. Petitorio Farmacológico. Junio, 2011. Perú. Pág.9-11; 27.

19. Arribalzaga E. Interpretación de las curvas de supervivencia. Rev. Chilena de Cirugía. [revista en Internet]. 2007 febrero [acceso 15 de Julio de 2013]; 59(1): 75-83. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcir/v59n1/art13.pdf>
20. Manual Merck. Trastornos debidos a inmunodeficiencia. Copyright ©2005 Merck Sharp & Dohme de España, S.A. [revista en Internet]. 2007 febrero [acceso 21 de Julio del 2013]. Disponible en: http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_16/seccion_16_168.html
21. Borges M. Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca-España [revista en Internet]. 2008 [acceso 21 de Julio del 2013] 21;14-25 Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/21/5/borges.pdf>
22. Manual Merck . CANCIDAS. [revista en Internet]. Perú [acceso 21 de Julio del 2013] Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portalebiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/33142.htm>
23. Garnacho J., Díaz A. , Ruiz M. y García E. Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. [artículo de Internet]. Febrero 2012 [acceso 21 de Julio del 2013] Disponible en: [www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/.../S0213-005X\(12\)00120-6.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/.../S0213-005X(12)00120-6.pdf)

24. Varas C., Nieme C., Barría C. Lupus vulgar: caso infrecuente de tuberculosis extrapulmonar [Revista de Internet] Chile 2012 [acceso 06 de Agosto del 2013]; 140: 493-498. Disponible en: www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000400010&script=sci_arttext&tlng=en
25. Tellado J.M., Sitges-Serra A., F. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales [Revista de Internet] España 2005 [acceso el 06 de Agosto del 2013]; Vol.18 (Nº 2): 179-186. Disponible en: www.semes.org%2Frevista_EMERGENCIAS%2Fdescargar%2Fpautas-de-tratamiento-antibiotico-empirico-de-las-infecciones
26. Becares J., Bonilla M. Estudio de utilización de caspofungina en un hospital general [pdf][acceso el 6 de Agosto del 2013].Disponible en: www.sefh.es/54congresoInfo/documentos/posters/415.pdf
27. Ramos M. Infecciones en inmunodeprimidos [artículo de Internet] 2006. [acceso el 06 de Agosto del 2013] Disponible en: http://www.sepeap.org/secciones/documentos/pdf/1M_Muriel.pdf
28. Barrenetxea G. Vulvovaginitis candidiásica Rev Iberoam Micol 2002; 19: 22-24 [revista de Internet] 2002 [acceso el 6 de Agosto del 2013] Disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2002-19/022024.pdf>
29. Briceño I. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. Revista de Medicina Interna y Medicina Crítica.Venezuela. Indexada en IMBIOMED [revista de Internet] 2005 [acceso el 10 de Agosto del 2013] Disponible en: www.medicrit.com/Revista/v2n8_05/V2N8_164.pdf

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

VII. ANEXOS

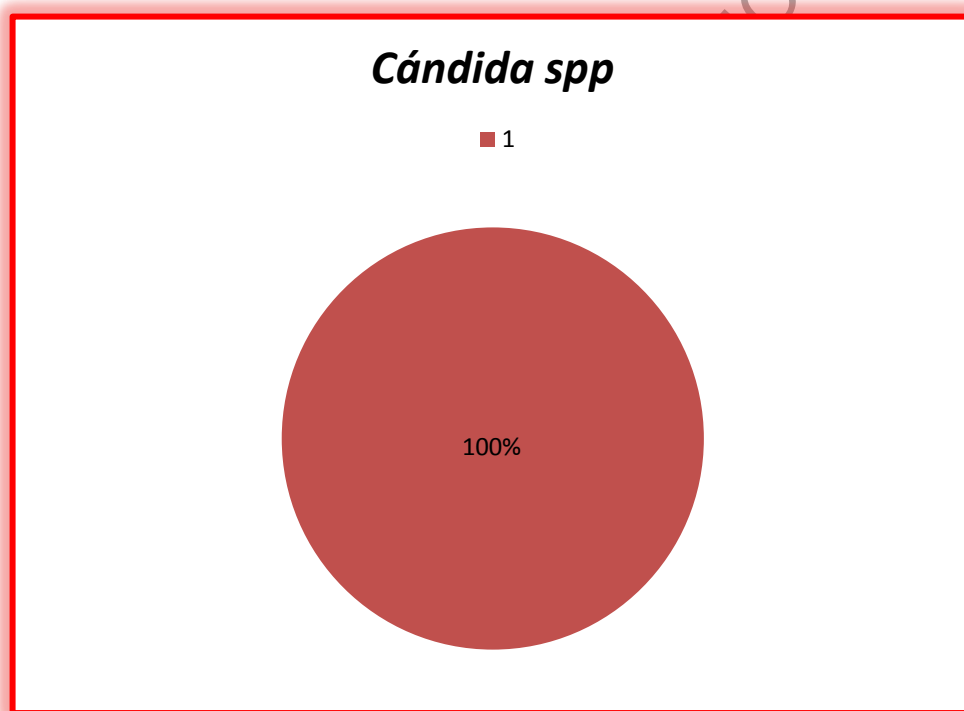
ANEXO N° 01: Datos biodemográficos y mórbidos de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012.

Condición	Frecuencia o valor promedio	Porcentaje o rango
Edad (años)	60 años	20 – 96
Sexo (Masculino/Femenino)	18/12 pacientes	51% / 49%
Uso de antimicrobiano previo	35 pacientes	100%
Periodo tratado con caspofungina	10 días	2 – 20
Ventilación Mecánica > 48 horas	10 pacientes	28.57%
Infección nosocomial previa	8 pacientes	22,85%
Diálisis al inicio	0 pacientes	0%
Insuficiencia Renal Crónica	1 paciente	2.85%
Cirugía último año	5 pacientes	14.29%
Diabetes Mellitus	2 pacientes	5,71%
Insuficiencia cardiaca	2 pacientes	5.71%
Trasplante	0 pacientes	0%
Shock presente al inicio	0 pacientes	0%
APACHE II (puntuación)		
0 – 4	0 puntos	0%
5 – 9	2 puntos	6,67%
10 – 14	5 puntos	16,67%

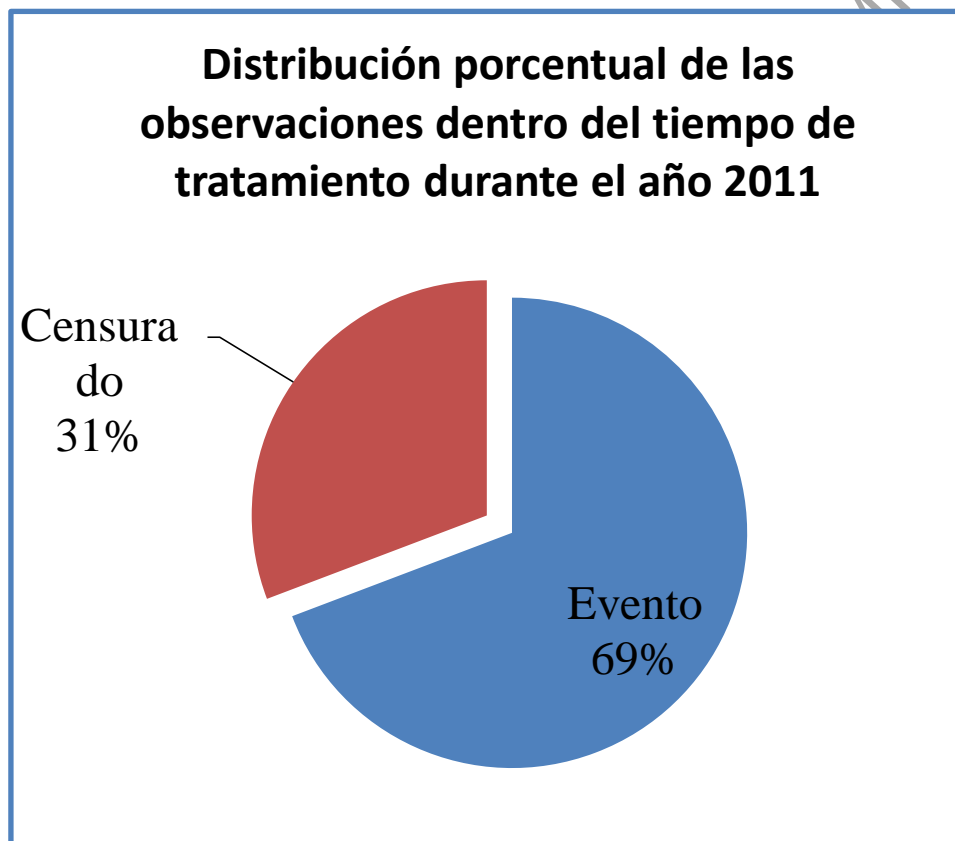
UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

15 – 19	4 puntos	13,33%
20 – 24	5 puntos	16,67%
25 – 29	9 puntos	30%
30 – 34	5 puntos	16,67%
> 34	0 puntos	0%

ANEXO N° 02: Distribución porcentual del hongo aislado en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, 2011-2012.



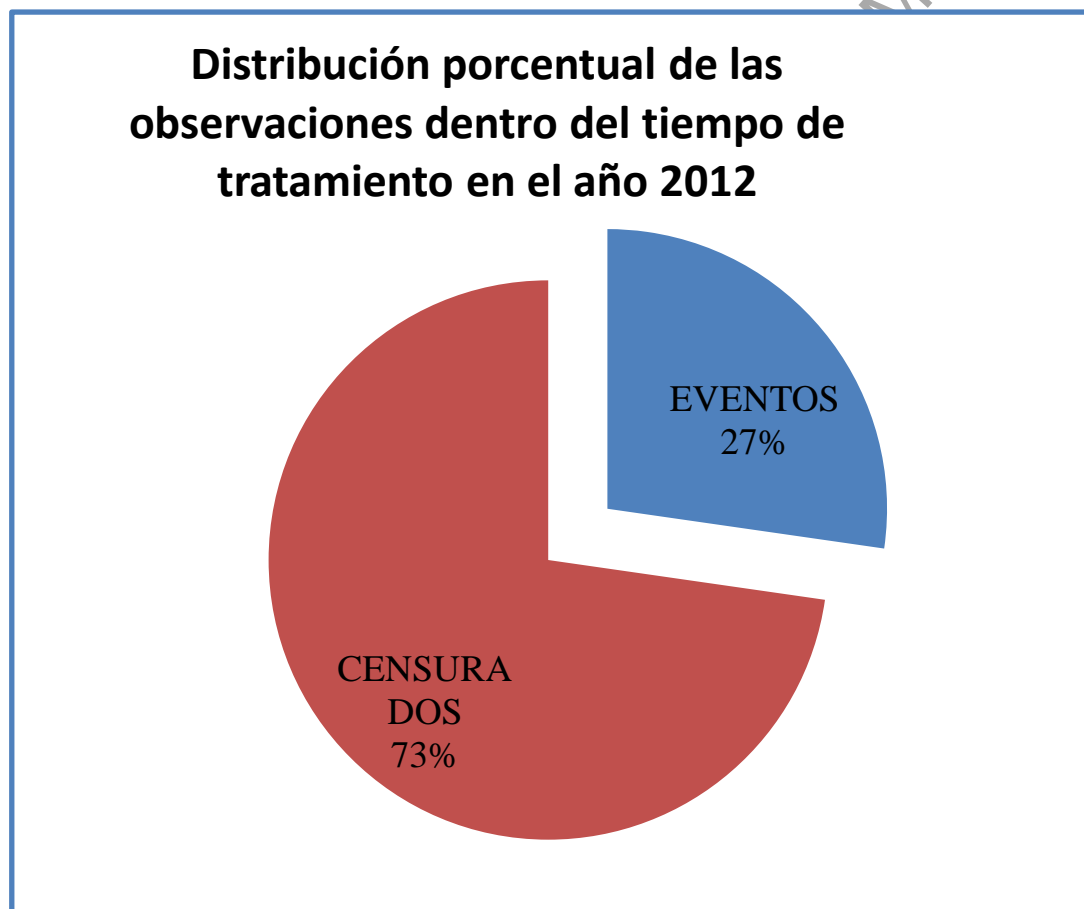
ANEXO N° 03: Distribución porcentual de las observaciones pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, durante el año 2011.



LEYENDA:

- **Censurado:** paciente que no muere.
- **Evento:** paciente que muere

ANEXO N°04: Distribución porcentual de las observaciones en pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, durante el año 2012.



LEYENDA:

- **Censurado:** paciente que no muere.
- **Evento:** paciente que muere

ANEXO N° 05: Registro de datos biodemográficos y mórbidos de pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray 2011-2012.

N° Paciente	Sexo	Edad	Uso de Antifúngico previo	Periodo tratada con caspofungina	Fecha de Inicio con caspofungina	VM >48 horas	IN previa	Patología de fondo	Diálisis al inicio	IRC	Cirugía último año	DM	IC	T	Shock present e al inicio	APACHE II
1	M	56	SI	13	02/11/2012	NO	NO	Insuficiencia Respiratoria aguda	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	26
2	F	63	SI	16	06/06/2012	NO	SI	Candidiasis	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24
3	M	42	SI	7	13/01/2012	NO	NO	Neumonía bacteriana	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	30
4	M	86	SI	16	30/10/2011	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	31

5	M	77	SI	6	17/04/2012	SI	SI	Apendicitis aguda	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	18
6	F	39	SI	3	04/02/2012	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	32
7	F	21	SI	3	12/09/2011	SI	NO	Insuficiencia respiratoria aguda	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	34
8	M	51	SI	14	03/12/2011	SI	SI	Insuficiencia respiratoria aguda	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	27
9	F	25	SI	3	27/07/2012	SI	NO	Leucemia linfoblástica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	15
10	M	49	SI	4	04/07/2012	NO	SI	Septicemia	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	28
11	F	85	SI	8	27/02/2012	NO	SI	Insuficiencia respiratoria	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	11

aguda																
12	M	53	SI	10	11/11/2011	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	7
13	M	76	SI	3	05/10/2011	SI	NO	Leucemia linfoblástica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	29
14	M	61	SI	9	15/11/2011	NO	NO	Septicemia	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	25
15	M	82	SI	15	20/04/2012	NO	NO	Insuficiencia respiratoria	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	25
16	F	27	SI	11	10/12/2011	SI	NO	Pancreatitis aguda	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	29
17	F	46	SI	5	07/01/2012	SI	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	20
18	M	84	SI	14	20/10/2011	NO	NO	Infección de vías urinarias	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	14
19	F	96	SI	10	03/04/2012	NO	NO	Infección de	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	22

vías urinarias																
20	F	89	SI	7	03/04/2012	SI	NO	Lupus eritematoso	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24
21	M	47	SI	14	27/06/2011	NO	NO	Bronconeum onía	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	10
22	F	67	SI	13	26/09/2012	SI	SI	Candidiasis	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	14
23	M	84	SI	13	24/10/2012	NO	NO	Enfermedad por VIH	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	26
24	M	38	SI	7	04/02/2012	NO	SI	Insuficiencia renal	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	17
25	M	33	SI	7	11/02/2012	NO	SI	Leucemia mieloide	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24
26	M	52	SI	8	11/11/2011	NO	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	27

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

27	F	77	SI	13	20/08/2012	NO	NO	Infección de vías urinarias	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	8
28	M	62	SI	3	05/07/2011	NO	NO	Linfoma no Hodking	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	19
29	F	80	SI	15	19/11/2012	NO	NO	Insuficiencia respiratoria	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	33
30	M	63	SI	16	13/10/2012	NO	NO	Tumor maligno	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	12
31	F	79	SI	12	21/10/2011	NO		Mieloma múltiple	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	28
32	F	92	SI	11	22/12/2012	NO		Neumonía bacteriana	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	14
33	M	54	SI	14	20/11/2012	SI		Infección de vías urinarias	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	7

34	F	48	SI	3	16/08/2011	NO	Leucemia linfoblástica	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	18
35	M	39	SI	3	03/11/2012	NO	Septicemia	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	29
<p>VM: Ventilación mecánica; IN: Infección nosocomial; IRC: Insuficiencia renal crónica;</p> <p>DM: Diabetes mellitus; IC: Insuficiencia cardíaca; T: Trasplante; S: Shock</p>															

ANEXO N° 06: Tabla de probabilidades de sobrevivir para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales tratados con caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echeagaray 2011-2012

PACIENTE (QUE RECIBIÓ CASPOFUNGINA 70mg y 50mg)	DÍAS DE TRATAMIENTO CON CASPOFUNGINA	Días de tratamiento (EN ORDEN)	evento	Rango de observaciones no censuradas	Proporción de pacientes que sobreviven a cada intervalo $n-r/(n-r+1)$	Estimador de la proporción acumulativa que sobrevive.
1	13	3	0	1		
2	16	3	0	2		
3	7	3	0	3		
4	16	3	1	4	0.97	0.97
5	16	3	1	5	0.97	0.94
6	3	3	0	6		
7	3	3	1	7	0.97	0.91

8	14	4	1	8	0.96	0.87
9	3	5	1	9	0.96	0.84
10	4	7	0	10		
11	8	7	0	11		
12	10	7	0	12		
13	3	7	1	13		
14	9	8	1	14	0.96	0.81
15	15	8	0	15		
16	11	9	1	16	0.95	0.73
17	5	10	1	17	0.95	0.69
18	14	10	1	18	0.94	0.65
19	10	11	1	19	0.94	0.61
20	7	11	0	20		
21	14	12	1	21		

22	13	13	0	22		
23	13	13	0	23		
24	7	13	0	24		
25	7	13	1	25	0.93	0.57
26	8	14	0	26		
27	13	14	0	27		
28	3	14	1	28	0.88	0.46
29	15	14	0	29		
30	16	15	0	30		
31	12	15	1	31	0.80	0.67
32	11	16	0	32		
33	14	16	0	33		
34	3	16	1	34	0.50	0.34
35	3	16	0	35		0

ANEXO N°07: Media y Mediana de Supervivencia para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, durante el año 2011.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Caspofungina	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
TRATAMIENTO A	11,114	2,031	7,133	15,095	12,000	,656	10,714	13,286
Global	11,114	2,031	7,133	15,095	12,000	,656	10,714	13,286

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Fuente: Paquete estadístico SPSS 21.0

ANEXO N°08: Media y Mediana de Supervivencia para pacientes con infecciones fúngicas nosocomiales con tratamientos de caspofungina aprobados por el Comité Farmacológico del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray, durante el año 2012.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Caspofungina	Media^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
TRATAMIENTO								
A	14,086	1,082	11,966	16,207				
Global	14,086	1,082	11,966	16,207				
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.								

ANEXO N° 09: Score APACHE II

El score Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad, siendo este índice válido para un amplio rango de diagnósticos y fácil de usar.

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (axial +0.5°C)	≥ 41	39-40.9°		38,5-38,9°	36-35,9°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
Presión arterial media	≥	130-	110-		70-109		50-69		≤49
Frecuencia Cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación: elegir a o b									
a. si FiO ₂ ≥ 0,5 anotar PA- O ₂	≥	350- 400	200- 300		<200				
b. si FiO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂					> 70	61-70		55-60	≤55
*pH arterial (preferido)	≥ 7.7	7.6-7.59		7,5-7,49	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7.15
*HCO ₃ sérico (venoso)	≥ 52	41-51.9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Na ⁺ sérico (mEq/l)	≥	160-	155-	150-154	130-		120-	111-	≤110
K ⁺ sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6.9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
*Creatinina sérica (md/dl)	≥ 3.5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
*Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (total/mm ³ en	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Escala de Glasgow									
Puntuación=15- Glasgow									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤ 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = puntos; >75									
C. Puntuación por enfermedad crónica									
Puntuación APACHE II (suma de A+B+C)									

Puntuación APACHE II	GRUPO	MORTALIDAD
0 – 4	I	5
5 – 9	II	9
10 – 14	III	15
15 – 19	IV	37
20 - 24	V	57
25 – 29	VI	75
30 – 34	VII	88
> 34	VIII	83

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva ⁽¹⁹⁾.

EQUIPO DE INTERNOS Y QUÍMICO FARMACÉUTICOS DEL HOSPITAL

VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY 2012

